

УДК 591.28

# Мет болизм холестерин мозг и его н рушения: связь с нейродегенерацией и син птической дисфункцией

А. М. Петров\*, М. Р. К симов, А. Л. Зефирова

К з нский госуд рственный медицинский университет МЗ РФ, к федр норм льной физиологии, 420012, К з нь, ул. Бутлеров , 49

\*E-mail: fysio@rambler.ru

Поступил в ред кцию 11.09.2015

**РЕФЕРАТ** Холестерин биологических мембран является не только важным структурным компонентом, но и принимает участие в компартиментализации и сигнализации. Особенно высоко содержание холестерина в мозге, где он концентрируется в миелине и синаптических мембранах. Исследования последних лет указывают на особое значение холестерина в осуществлении синаптической передачи, также предполагается наличие взаимосвязей между изменениями гомеостаза холестерина и дисфункциями нервной системы. Нарушение синтеза, утилизации и транспорта холестерина в мозге наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях. Однако до сих пор непонятно, на каком этапе происходят альтерации метаболизма холестерина и какое место это занимает в патогенезе. Одной из причин когнитивных нарушений и массивной нейродегенерации могут быть процессы, связанные с дефектами синаптической передачи. При этом аномалии в обмене холестерина могут выступать в роли пусковых факторов развития дисбаланса синаптической передачи. В данном обзоре мы сфокусировались на описании гомеостаза мозгового холестерина в норме и при ряде патологий (болезни Гентингтона, Нимана–Пика типа С, синдроме Смита–Лемли–Опица), рассмотрели возможные механизмы влияния мембранного холестерина на синаптические процессы. Нарушения обмена холестерина при болезни Альцгеймера, Паркинсона и расстройствах аутистического спектра будут рассмотрены в следующей статье.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** липидные рафты, нейродегенеративные заболевания, оксистеролы, синаптическая передача, холестерин.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ABC – АТФ-связывающие кассетные транспортеры; ACAT1 – ацетил-СоА-холестерин-ацилтрансфераза; ApoE – аполипопротеин E; BDNF – нейротрофический фактор мозга; ГМГ-СоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-СоА; ГХ – гидроксистерин; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; Dhcr7 – 7-дегидрохолестеролредуктаза; LDL-рецептор – рецептор липопротеинов низкой плотности; LRP – белок, подобный рецептору LDL; LX-рецептор – печеночный рецептор X; МЦД – метил-β-циклодекстрин; CYP46A1 – холестерин-24-гидроксилаза; CYP27A1 – холестерин-27-гидроксилаза; CYP7B1 – оксистерол-7α-гидролаза; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

## БАЛАНС ХОЛЕСТЕРИНА В МОЗГЕ

### Общие сведения об источниках холестерина в мозге

Холестерин – основной липидный компонент мозга (23–25% всего холестерин сосредоточено в мозге), содержание которого поддерживается на уровне 15–30 мг/г ткани, средний показатель в других тканях – 2–3 мг/г [1]. В течение эволюции холестерин приобрел специфические функции в ЦНС. Обогащенные холестерином миелиновые муфты

уменьшают проницаемость для ионов, позволяя электрическим импульсам распространяться вдоль аксонов с высокой скоростью. Изобилие холестерина в синаптических мембранах необходимо для формирования и стабилизации синаптического контакта, осуществления нейротрансмиссии. Продукция холестерина является лимитирующим фактором роста нервных отростков [2, 3].

В клетках млекопитающих холестерин синтезируется при участии более 30 ферментов. Вне ЦНС холестерин образуется к эндогенно (около 50–60%),

т к из хв тыв ется из липопротеинов (с усвоенными из пищи липид ми), циркулирующих в крови. Одно липопротеины плазмы не проникают (или очень слабо проникают) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и почти весь (более 95%) холестерин мозга синтезируется *in situ* преимущественно в глиальных клетках [1]. Интенсивное проникновение стеролов из плазмы в мозг наблюдается только при нарушении ГЭБ [4]. Частичное нарушение проницаемости ГЭБ может происходить в процессе старения. Более выраженные повреждения ГЭБ выявлены при нейродегенеративных заболеваниях, что способствует развитию патологии [5, 6]. Так, у мышей с дефицитом перцитов, в значительном компоненте ГЭБ, возникает прогрессирующая с возрастом нейродегенерация [4, 6].

Холестерин мозга сосредоточен в двух основных пулах. Меньший по размеру относительно быстро метаболизирующийся пул (время жизни 5–10 месяцев, 8 мг/г) представлен холестерином плазматических мембран нейронов (10%) и глии (20%). Большая часть (70%) холестерин ЦНС содержится в миелине (40 мг/г) и метаболизируется медленно (время жизни ~ 5 лет) [7]. Максимальный синтез холестерин происходит во время активной миелинизации (первые недели–месяцы постнатального развития) мозга олигодендроцит миелины. При этом олигодендроциты используют для синтеза холестерин кетоновые тела (за счет метаболизирующих кетоны ферментов), концентрация которых в крови на порядок выше в период миелинизации. Если специфично нарушить синтез холестерин в олигодендроцит х, то они не могут захватывать холестерин из внеклеточных источников, но скорость миелинизации будет крайне медленной [8]. После завершения миелинизации синтез холестерин снижается на 90% и в зрелом мозге протекает с низкой интенсивностью преимущественно в астроцитах, также в 5 раз медленнее – в нейронах [1]. Нейроны производят холестерин, необходимый для выживания, дифференцировки аксонов и дендритов, формирования новых «неэффективных» синапсов. Стимулирование образования холестерин нейронами может нейротрофический фактор мозга (BDNF) [9]. Для формирования функциональных синапсов (особенно пресинаптических), удаленных от сомы) требуется холестерин астроцитарного происхождения. Нейроны в культуре проявляют в 10 раз больше возбуждающей синаптической активности и образуют в 5–7 раз больше синапсов в присутствии астроцитов, что частично связано с продукцией холестерин астроцитами. В целом, продукция холестерин нейронами в значительных количествах развития мозга, тогда как для взрослого организма не требуется синтез холестерин нейронами [1, 7].

### Регуляция синтеза холестерин

Синтез холестерин начинается с превращения цетил-КоА ферментом ГМГ-КоА-синтетазой в 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА), который затем конвертируется ГМГ-КоА-редуктазой в мевалонат. Последняя реакция представляет собой лимитирующий и необратимый этап биосинтеза холестерин, который ингибируется статинами. Существуют два пути синтеза холестерин (рис. 1). В нейронах обналичиваются преимущественно стеролы, принадлежащие к пути Kandutsch-Russell (7-дегидрохолестерин, ланостерол), тогда как в астроцитах – к пути Bloch (десмостерол) [10]. Холестерин синтезируется на территории эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Причем содержание холестерин в ЭПР подвержено более сильным колебаниям, чем в плазматической мембране, и именно от концентрации холестерин в ЭПР зависит его синтез клеткой. ЭПР содержит нековалентный связанный с мембраной фактор транскрипции SREBP-2 (белок, связывающий регулируемый стерол миелины элемент), который взаимодействует с нековалентной протеазой SCAP (белок, расщепляющий и активирующий SREBP), содержащей чувствительный к холестерину домен. Когда холестерин много, комплекс SREBP-2/SCAP удерживается в ЭПР молекулами INSIG-1 и -2 (белки 1 и 2, индуцируемые инсулином). При снижении содержания холестерин в ЭПР INSIG отсоединяется от комплекса SREBP-2/SCAP, при этом комплекс направляется в аппарат Гольджи, где SREBP-2 расщепляется протеазой SCAP с образованием активного несвязанного с мембраной N-концевого домена SREBP-2, проникающего в ядро и запускающего экспрессию более 30 генов, содержащих SRE (элемент, регулируемый стерол миелины) в промоторной области и ответственных за синтез холестерин (рис. 2) [1, 10–12].

При дефиците SCAP содержание холестерин в мозге снижается на 30–40%, что сопровождается нарушением синаптической передачи [13]. Мутация SCAP в астроцитах ведет к микроцефалии, моторным и поведенческим дефектам, которые можно снизить, увеличив потребление холестерин с пищей [14]. Отсутствие SCAP в шванновских клетках вызывает нарушение формирования миелина с типичными неврологическими симптомами, тремором и типичной походкой [15]. Блокирование синтеза холестерин снижает экспрессию ряда белков, образующих комплексы с холестерином, например, основных белков миелина [8].

Однажды синтезированный холестерин покидает ЭПР везикулярным и неvesикулярным путем (при участии переносчиков) и направляется в плазматическую мембрану, в результате в ЭПР поддержи-

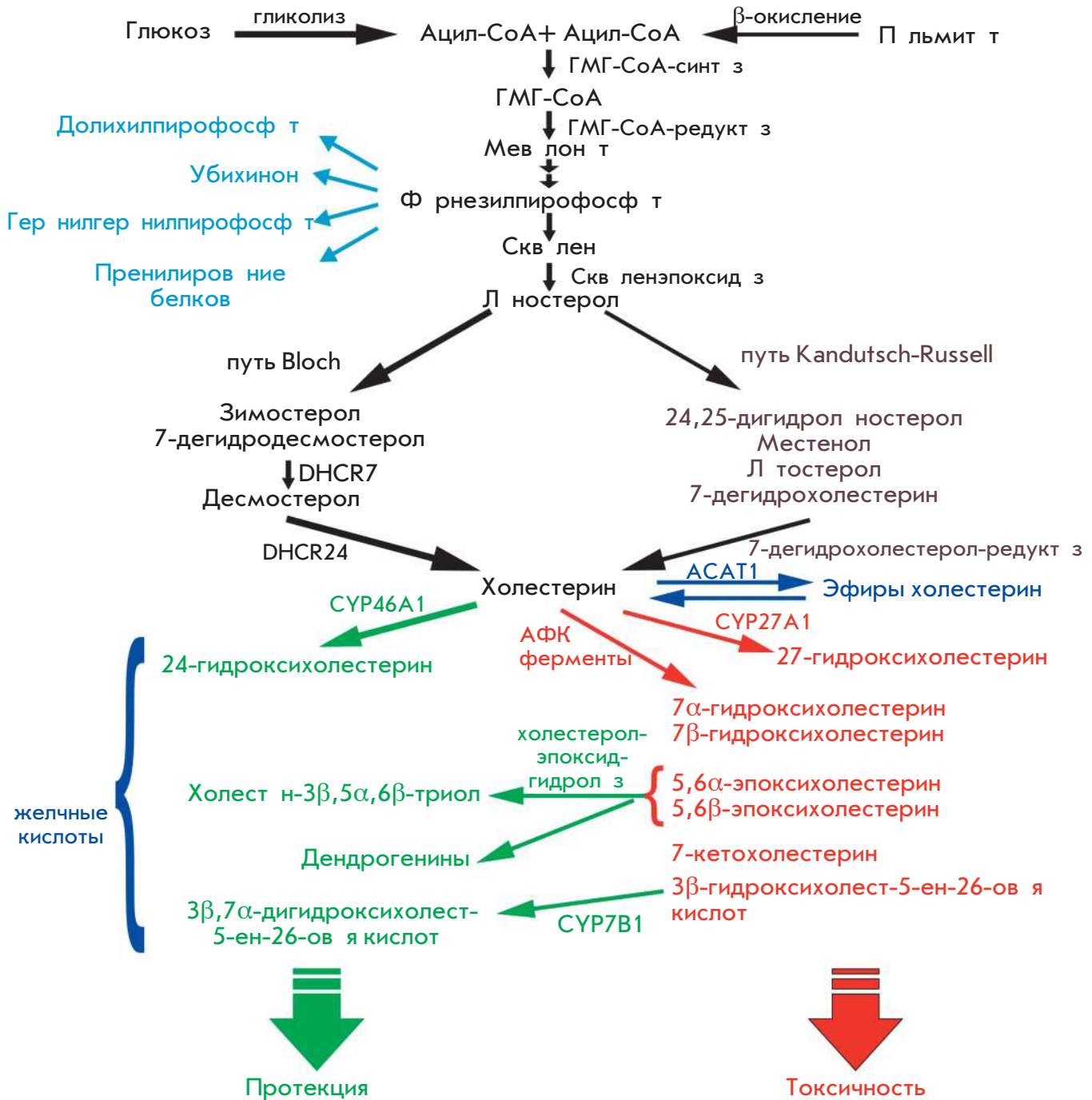


Рис. 1. Синтез холестерина и оборзозоние оксистеролов. Холестерин обрзозоние из цетил-CoA в ходе многоступенчатого ферментативного процесса. Известны два пути синтеза холестерина, Bloch и Kandutsch-Russell. Холестерин может депонироваться в виде эфиров или окисляться ферментативным и неферментативным путем с оборзозонием оксистеролов. Описание большого разнообразия оборзозоние оксистеролов, каждый из которых может специфически влиять на клеточные процессы. Подробные объяснения в тексте

в ется низкий уровень холестерин . Обр зов ние конт кт между ЭПР и пл зм тической мембр ной может быть кр тч йшим путем тр нспорт липидов из мест синтез к поверхности клетки [11, 16].

### Депонирование, эфиры холестерина

В нейрон х и других клетк х избыток холестерин может превр щ ться в эфиры холестерин . Во взрослом мозге ~1% холестерин предст влен эфир ми и входит в сост в липидных к пель. Кр тковременный пик этерифик ции, которой подверг ются более 5% холестерин , н блуд ется в отдельном регионе мозг в н ч ле период миелиниз ции. Эфиры холестерин могут служить резервом, который используется при миелиниз ции и формиров нии син птических конт ктов. Н копление эфиров может быть связ но с увеличением ктивности цетил-СоА-холестерин- цилтр нсфер зы (АСАТ1/СОАТ1), вызв нного повышением уровня холестерин в ЭПР. Ингибиров ние АСАТ1 сильно (н 86%) сниж ет концентр цию эфиров холестерин . Нейротоксичные компоненты и окислительный стресс, н оборот, увеличив ют ктивность АСАТ1 [17]. АСАТ1 более ктивн в нейрон х, чем в гли льных клетк х. Одн ко в строцит х АСАТ1 ктивируется при н рушении выброс холестерин или перегрузки экзогенным холестерином [18]. Основной субстр т для этерифик ции холестерин пост вляет фермент ЭПР стерол-СоА-дес тур з , котор я к т лизирует синтез мононен сыщенных жирных кислот из н сыщенных жирных кислот [11].

В клетке эфиры холестерин постоянно р зруш ются гидролизой. В норме уровень эфиров холестерин в мозге низкий и гидролиз способн превр щ ть их в холестерин. При зн чительном повышении концентр ции эфиров гидролиз «не спр вляется», и эфиры холестерин обр зуют липидные к пли в цитопл зме нейронов [1].

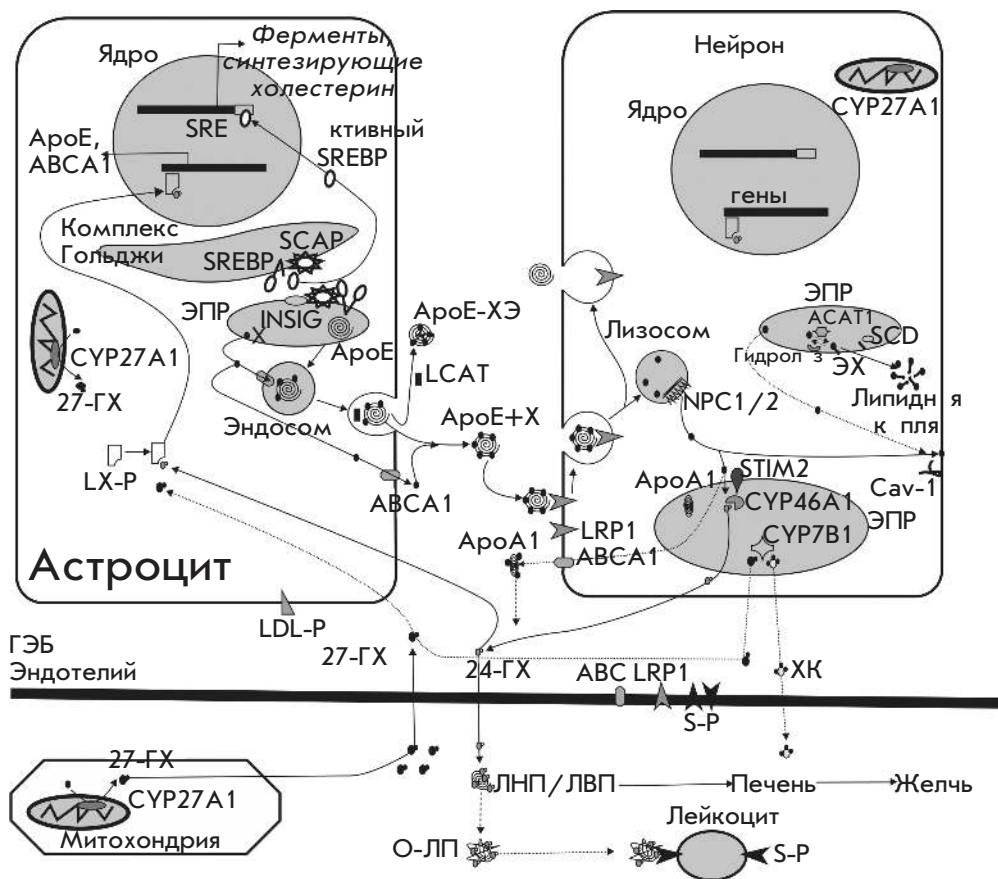
### Межклеточный транспорт холестерина

Для тр нспорт холестерин мозг использует свои собственные липопротеины, состоящие из полипротеинов (в основном Е, 39 кД ) и липидов. Астроциты – гл вные продуценты холестерин и полипротеин Е (АроЕ), которые вместе с фосфолипид ми собираются в липопротеиновые комплексы (АроЕ-ч стицы) (рис. 2). Сердцевин липопротеиновых ч стиц собираются в ЭПР, обог щение липид ми и секреция АроЕ-ч стиц осуществляются с помощью одного или нескольких АТФ-связыв ющих к ссетных тр нспортеров (АВС), т ких, к к АВСА1, АВСГ1 и АВСГ4 [19–21]. АВСА1 к т лизирует н ч льную ст дию перенос липидов н «свободные» полипротеины, формируя «рож-

д ющиеся» ч стицы, которые з тем полностью «н – полняются» липид ми и выбр сыв ются из клетки н второй ст дии процесс с уч стием АВСГ1/АВСА1 [22]. Недост точно обог щенные липид ми ч стицы (н пример, при дефиците АВСА1) быстрее к т болизуются, что сопровождается снижением уровня АроЕ в мозге. Ин ктив ция АВСА1 в мозге вызывает строглиоз и усиление экспрессии восп лительных генов, т кже изменяет син птическую перед чу и сенсомоторное поведение [23].

Гл вными потребителями липопротеинов являются нейроны, которые з хв тыв ют липопротеины с помощью рецепторов, прин длежа щих к семейству рецепторов липопротеинов низкой плотности: LDL-рецепторы и белки, подобные LDL-рецептор м (LRP, LRP1B, LRP2/мег лин, LRP4, LRP5/6, LRP8/APOER2, LRP11/SORL1). Эти рецепторы связыв ют т кже белки, уч ствующие в р звитии мозг (Sonic hedgehog, Wnt, релин), проте зы и ингибиторы проте з ( $\alpha_2$ -м кроглобин), переносчики вит минов, ш пероны, меди торы восп ления [21]. Основной рецептор, опосредующий з хв т АроЕ-ч стиц – LRP1, х р ктеризуется высокой тр нспортной емкостью з счет высокой скорости эндоцитозного рециклирования (рис. 2). LRP1 экспрессируется преимущественно в нейрон х, рецептор LDL – в глии [24]. Делеция LRP1 в нейрон х ведет к глоб льному н рушению мет болизм холестерин и нейродегенер ции [25]. После рецептор-опосредов ного эндоцитоз везикулы дост вляют липидные ч стицы в поздние эндосомы/лизосомы. Ср зу после эндоцитоз АроЕ отделяется от липидных компонентов и не н пр вляется в лизосомы, возвр щ ется обр тно н поверхность, т.е. подверг ется рециклиз ции (рис. 2) [26]. Холестерин покид ет поздние эндосомы/лизосомы при уч стии белков NPC1 и NPC2 и н пр вляется в пл зм тическую мембр ну или мембр ну ЭПР, содержа нием холестерин в которой по принципу отриц тельной обр тной связи (через путь SREBP-2/SCAP/INSIG-1) регулируются гены, вовлеченные в гомеост з холестерин [16]. Предпол г ется, что в полости эндолизосомы холестерин связыв ется с NPC2 (тр нсмембр нный белок), з тем вз имодействует с NPC1 (внутрилюмен льный белок). В итоге холестерин ок зыв ется огр жденным от водной среды белк ми NPC1 и NPC2, после чего перебр сыв ется в ЭПР или пл зм тическую мембр ну [27].

Вз имодействие между АроЕ-ч стиц ми и рецептор ми з пуск ет пути внутриклеточной сигн лиз ции, что в жно для норм льного функциониров ния и выжив ния нейронов [20, 21]. Н пример, синтез АроЕ гли льными клетк ми более чем в 150 р з ускоряет реп р цию нерв после повреждения [28].



**Рис. 2.** Метabolизм холестерина в мозге. Нейрон-глиальные отношения. Основное количество холестерина (Х) во взрослом мозге продуцируется астроцитами с помощью ферментов эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Синтез холестерина регулируется белками INSIG, SREBP и SCAP. При высоком уровне холестерина все белки удерживаются в составе комплекса в ЭПР, снижение уровня холестерина вызывает распад комплекса, перемещение SREBP и SCAP в комплекс Гольджи, где протеазой SCAP отщепляется от SREBP активный фактор транскрипции, проникающий в ядро и запускающий экспрессию генов, отвечающих за синтез и транспорт холестерина. На территории ЭПР собирается липопротеиновый комплекс с ApoE, который попадает в эндосомы и секретируется во внеклеточную среду. Вновь синтезированный холестерин неvesикулярным путем с помощью АТР-связывающих транспортных белков (ABCA1) переносится из ЭПР в эндосомы или во внеклеточную среду. Инкрустированные холестерином ApoE-частицы взаимодействуют с рецепторами на нейронах (LRP1), захватываются посредством эндоцитоза и направляются в лизосомы/поздние эндосомы. В эндолизосомах холестерин при участии белков NPC1 и 2 перемещается в плазматическую мембрану или в ЭПР. В достижимой холестерин плазматической мембраны принимает участие везикул-1 (Cav-1). В ЭПР находится CYP46A1, окисляющий холестерин до 24-гидроксихолестерина (24-ГХ), способного проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и попадать в циркуляцию, где связывается с липопротеинами низкой и высокой плотности (ЛНП, ЛВП). Избыток 24-ГХ в крови может окислять липопротеины плазмы (О-ЛП), которые с помощью сквенджер-рецептора (S-P) могут накапливаться в лейкоцитах. 24-ГХ связывается с цитоплазматическими LX-рецепторами астроцитов (и нейронов), затем комплекс 24-ГХ/LX-рецептор проникает в ядро и индуцирует экспрессию генов ApoE и ABCA1, способствующих доставке холестерина из астроцитов в нейроны. Часть холестерина в составе комплексов с ApoA1 может выбираться из нейронов и переноситься через ГЭБ. Избыток холестерина в ЭПР подвергается этерификации при участии фермента ацетил-КоА-дегидрогеназы (ACAT1), образующиеся эфиры холестерина откладываются в виде келье в цитоплазме. Фермент стерол-КоА-дегидрогеназа (SCD) превращает мононенасыщенные жирные кислоты для этерификации холестерина. Образованные эфиры холестерина (в составе ApoE-частицы, ApoE-XЭ) во внеклеточной среде связываются с ферментом LCAT, секретируемым астроцитами. В митохондриях многих клеток (в частности, митохондрий крофогов) присутствует фермент CYP27A1, окисляющий холестерин до 27-гидроксихолестерина (27-ГХ), который может проникать в мозг через ГЭБ и менее эффективно, чем 24-ГХ, активировать LX-рецептор. 27-ГХ может превращаться ферментом нейронов CYP7B1 в 7 $\alpha$ -гидрокси-3-оксо-4-холестеновую кислоту (ХК), которая выбирается из мозга в циркуляцию. Хотя ГЭБ не пропускает холестерин крови в мозг, эндотелиальные клетки ГЭБ содержат ABC-транспортёры, LRP1 и S-P, что указывает на существование путей во многом влияния мозгового и периферического холестерина.

### Экскреция холестерина из мозга. Оксистеролы

Из организма человека ежедневно выводится около 1 г холестерина: 0,5 г в виде желчных кислот, 0,5 г — как неметаболитовый холестерин или биотриглицеридный метаболит копростанол. В мозге практически отсутствуют механизмы разрушения холестерина. Однако 0,02–0,04% (6–12 мг) холестерина в мозг удаляются каждый день [1] преимущественно в форме 24-гидроксихолестерина (24-ГХ, 6–8 мг/день). 24-ГХ (в гомогенате мозга, 30 мкМ) проникает через ГЭБ (диффузией или при участии ионного транспортера,  $\text{Oatp2}$ ), в крови связывается с липопротеинами низкой плотности, поглощается гепатоцитами и выводится в составе желчи [7]. Небольшая часть холестерина покидает мозг в виде АроЕ/А-честичек через ГЭБ. Экспрессирующийся преимущественно в нейронах ABCA1 способен освобождать избыток холестерина в виде АроА1-честичек, которые перебираются через ГЭБ при участии LRP1 и сквенджер-рецептор класса В (SR1B) [29]. Увеличение или снижение экспрессии ABCA1 в нейронах усиливает или снижает выведение холестерина соответственно [20].

24-ГХ продуцируется холестерин-24-гидроксилазой (CYP46A1), которая в норме экспрессируется в телах и дендритах некоторых нейронов (больших пирамидных клеток коры, гиппокампа, миндалин, скорлупы, таламуса, клеток Пуркинье) (рис. 2) [7]. При патологических состояниях и после травмы CYP46A1 может появиться в ненейронных клетках (астроциты, микроглия, макрофаги) [11]. В мозге 24-ГХ (как и другие оксистеролы) активировывает ядерный LX-рецептор астроцитов и нейронов, который усиливает экспрессию белков, обеспечивающих синтез холестерина и его транспорт (ABCA1, АроЕ). Следовательно, увеличение выведения холестерина из мозга способствует его синтезу в астроцитах и достижению нейронами. Повышение же уровня холестерина в ЭПР может стимулировать CYP46A1 [1]. Таким образом, в мозге формируется кругооборот продукции и экскреции холестерина. Если его остановить за счет мутации гена CYP46A1 (мыши CYP46A1<sup>-/-</sup>, содержащие 24-ГХ у которых составляет 5% от уровня у мышей дикого типа), то концентрация холестерина в мозге не возрастает, так как на 40–50% уменьшается его производство [7]. Сверхэкспрессия CYP46A1, увеличивая продукцию 24-ГХ, тем же не изменяет уровень холестерина, так как возрастает его синтез [30]. Обращение 24-ГХ в нейронах поддается этерификацией холестерина, поэтому удвоение гена ACAT1, на 13% снижающее общее содержание холестерина в мозге, на 32% повышает уровень 24-ГХ [17].

Повышение активности CYP46A1 наблюдается при стимуляции синтетической передачи. Уже через 30 мин синтетической активности в глотатель-

гическом синтетическом уровне мембранного холестерина немного, но достоверно снижается за счет освобождения 24-ГХ во внеклеточное пространство. При этом CYP46A1 перемещается от ЭПР к плазматической мембране и активизируется. Этот процесс зависит от повышения уровня цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  и функционирования чувствительного к  $\text{Ca}^{2+}$  белка STIM2 в полости ЭПР [31]. По мере старения, в нейронах повышается продукция активных форм кислорода, которые усиливают экспрессию CYP46A1, в результате чего наблюдается прогрессирующая потеря холестерина синтетическими мембранами [32].

Другой оксистерол — 27-ГХ — главный метаболит холестерина в системной циркуляции, где его концентрация в норме составляет 0,15–0,73 мкМ, при ряде патологий (например, при атеросклерозе) может достигать миллимолярного уровня [33]. 27-ГХ синтезируется из холестерина митохондриальным ферментом CYP27A1 почти во всех клетках (рис. 2). В нейронах, астроцитах и олигодендроцитах 27-ГХ образуется в очень низкой концентрации и выводится из мозга через ГЭБ [34]. Однако 27-ГХ, продуцируемый периферическими тканями, может проникать в мозг (5 мг/день). В норме соотношение 27-ГХ : 24-ГХ составляет 1 : 8 во фронтальной коре, 1 : 5 в затылочной коре и 1 : 10 в базальных ядрах [35]. Оксистерол-7 $\alpha$ -гидролиз (CYP7B1) катализирует превращение 27-ГХ в 7 $\alpha$ -гидрокси-3-оксо-4-холестеновую кислоту, которая удаляется через ГЭБ [1]. Интенсивное образование 27-ГХ происходит при гиперхолестеринемии и окислительном стрессе [34]. При окислительном стрессе существенно возрастает холестерин может превращаться в 27-ГХ, который накапливается в мозге, увеличивая риск нейродегенерации [33].

Макрофаги могут в значительных количествах производить 25-гидроксихолестерин (25-ГХ) с помощью холестерин-25-гидролазы, локализованной в ЭПР. В тканях (в том числе в мозге) экспрессия этого фермента повышается при индукции врожденного иммунного ответа, образующийся 25-ГХ оказывает противовирусный эффект и способствует этерификации холестерина за счет усиления активности ACAT1. В мозге концентрация 25-ГХ составляет примерно 1 мкМ и может локально повышаться при нейродегенеративных заболеваниях. Следует отметить, что синтез следовых количеств 25-ГХ могут катализировать CYP46A1 и CYP27A1, метаболизируется 25-ГХ при участии CYP7B1 [36].

### ОСТРОВКИ ХОЛЕСТЕРИНА В МОЗГЕ

#### Кратко о липидных рафтах

В нервной системе связь между органическими мембранами и клеточными процессами более выражена,

чем в других тканях. Нейроны и в меньшей степени глия – высокополяризованные клетки, содержащие различные мембранные компартменты: ксон, дендриты, синцитические мембраны, миелиновые муфты, перехваты и т.п. Даже внутри отдельного региона мембранные молекулы движутся не свободно, формируют микродомены, обогащенные холестерином и сфинголипидами (липидные рафты). Холестерин выступает в роли «клея», объединяя липидные и белковые компоненты в микродомен [37]. Сфинголипиды (в частности, гликолипиды) мозга характеризуются высокой степенью структурного разнообразия, и отдельные популяции нейронов, глиальных клеток и различные рафты одной клетки обогащены различными гликолипидами. В ходе развития мозга и дифференцировки нейронов наблюдается увеличение экспрессии и разнообразия гликолипидов [3]. Нарушение синтеза сложных гликолипидов в нейронах вызывает тяжелые неврологические/синцитические нарушения и гибель в течение 3 недель после рождения [38]. В целом, липидный состав рафтов мозга зависит от региона, типа клетки и стадии развития. Отдельные рафты могут включать специфические белковые компоненты (рецепторы, ионные каналы, белки экзо- и эндоцитоза, ферменты), которые на территории рафта создают сигнальные комплексы/специализированные компартменты [3, 24]. Например, высокое содержание холестерина в рафтах – одна из причин существенно более медленной диффузии многих белков в синцитических ситах, чем во внецитических регионах [39]. Увеличение концентрации холестерина и сфинголипидов усиливает объединение (коалесценцию) рафтов, вызывая появление в мембране больших (микрометровых) стабильных суперрафт-доменов (платформ). В живых клетках липидные платформы могут формироваться за счет сцепления содержащихся в различных рафтах белков при их связывании с одной и той же молекулой внеклеточного лиганда (например, фактор роста) или кросс-связывании белками цитоскелета. Фосфорилирование обычно облегчает слияние белковых рафтов за счет усиления белок-белковых взаимодействий. Слияние рафтов имеет значение в мембранном транспорте, в трансдукции сигналов и других процессах [3].

С рафтами ассоциированы многие вовлеченные в сигнализацию белки, в том числе киназы, которые имеют кросс-связанный домен, служащий ситом взаимодействия с метаболитными рецепторами, G-белками, NO-синтазой, денитратциклом, фосфоинозитол-3-киназой, MAP-, Src-киназами, протеинкиназами A и C [40]. В нейронах киназа-1 ковалентно связывается со специфическим кросс-связанным постсинаптическим белком PSD-95, глутаматными NMDA-

рецепторами, его активность вызывает потерю синапсов [41]. Ишемия мозга может разрушить ассоциированные с киназами сигнальные комплексы в нейронах. Высокая экспрессия киназы-1 усиливает активность сигнальных молекул, обеспечивая выживание и рост, делая мозг более устойчивым к ишемическому повреждению [40].

### Липидные рафты и внутренне неупорядоченные белки

Белки, у которых отсутствует хорошо определяемая трехмерная структура, относятся к внутренне неупорядоченным белкам. Они состоят из протеема, называемого *unfoldome*, и зачастую участвуют в сигнализации и мембранном транспорте [42, 43]. В число этих белков входят  $\alpha$ -синуклеин, APP (белок-предшественник амилоид), PrP (прионные белки), белок гентингтин и tau. Конформация этих белков зависит от окружения и может существенно изменяться. При определенных условиях (сверхпродукция, мутации, «патогенное» окружение)  $\alpha$ -синуклеин, APP, PrP могут приобрести «патологическую» трехмерную структуру. Возможно, ведущую роль в превращении нормальных белков в патологические играют мембраны. При оседании на мембраны происходит концентрирование белков, что способствует образованию их агрегатов.  $\alpha$ -Синуклеин, амилоидный пептид  $\beta$  (продукт расщепления APP), PrP взаимодействуют избирательно с липидными рафтами [44], в результате чего изменяется конформация белков, что может ускорять их агрегацию. Амилоидный пептид  $\beta$  узнает специфические для рафтов гликофосфолипиды (глицеролипид GM1, сфинголипид GM1, глицеролипид мид) и холестерин,  $\alpha$ -синуклеин – глицеролипиды GM1 и GM3, PrP – сфингомиелин, глицеролипид мид, глицеролипиды GM1 и GM3 [42]. Эти белки в избытке представлены в синапсах, мембраны которых особенно богаты упомянутыми глицеролипидами [45]. От локальных значений pH, концентрации холестерина, текучести микроучастков зависят взаимодействия и тип получаемого агрегата (глобулярная или фибриллярная структура) и, следовательно, его токсичность. Холестерин усиливает/ослабляет связывание этих белков со сфинголипидами, включающими негидроксилированные/гидроксилированные гидрофильные группы. При увеличении концентрации глицеролипидов GM1, снижении количества холестерина и белков в рафтах амилоидный пептид  $\beta$  связывается с мембраной и образует токсичные фибриллы, тогда как повышение содержания холестерина в мембране ингибирует агрегацию амилоидного пептида  $\beta$  [46]. Мембраны могут катализировать превращение зрелых амилоидных фибрилл (слабо токсичных) в протофибрилярное

состояние, характеризующееся высокой токсичностью [47], т.е. милоидные бляшки могут быть небезопасными и при изменении состояния липидных рафтов могут превращаться в источник токсичных протофибрилл. Олигомеры милоидных пептидов  $\beta$  могут взаимодействовать с белками – резидентными рафтов, такими как глутаматный NMDA-рецептор, метаботропный глутаматный рецептор 5, PrP. В итоге олигомеры способствуют формированию больших платформ, нарушающих функционирование синаптического аппарата [24, 44]. В целом, с мембранно-внутренне неупорядоченные белки потенциально способны изменять структуру рафтов и мембран [42, 43].

### ХОЛЕСТЕРИН И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА

В самом общем виде механизм передачи информации в синапсе можно представить следующим образом (рис. 3). Пресинаптические нервные окончания содержат большое количество синаптических везикул, заполненных медиатором. В ответ на вызванный потенциалом действия вход  $\text{Ca}^{2+}$  через потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы везикулы сливаются с пресинаптической мембраной (экзоцитоз), освобождая медиатор в синаптическую щель. Достигнув постсинаптических рецепторов, медиатор активирует их, в результате изменяется потенциал постсинаптической мембраны. Синаптическая передача – один из самых высокорегулируемых клеточных процессов. Длительные изменения ее эффективности лежат в основе интегративных феноменов и влияют на выживаемость и функционирование нейронов [37].

### Пресинаптические механизмы и холестерин

Роль холестерина в пресинаптических процессах, обеспечивающих высвобождение нейромедиатора, связана с его способностью непосредственно влиять на биофизические свойства мембран; взаимодействовать с белками, регулирующими экзо- и эндоцитоз; участвовать в организации липидных рафтов.

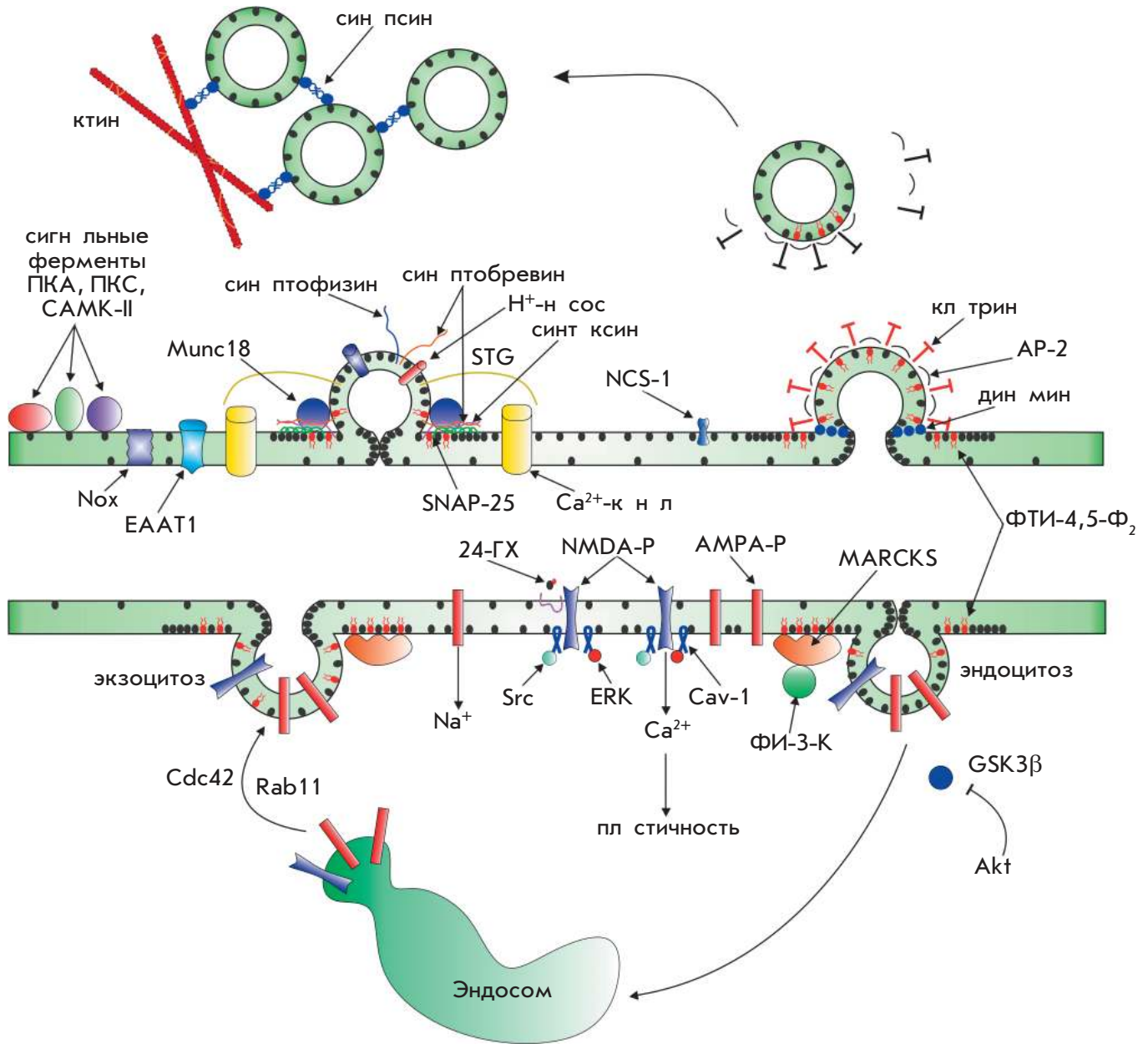
В ходе экзоцитоза происходят радикальные изменения кривизны мембран, которые определяются составом липидов. Холестерин, в большом количестве представленный в синаптических везикулах (40% всех липидов) и пресинаптической мембране, поддерживает формирование сильно искривленных промежуточных мембранных структур в процессе слияния [48]. За счет способности к относительно легкому переходу между монослоями (флип-флопу) холестерин снижает «натяжение» мембран при деформациях, стабилизируя пору слияния. Холестерин способствует слиянию благодаря воздействию с везикулярными (синтофизин) и пресинаптическими (синтаксин-1) белками [37, 49]. В случае экзоцитоза и мембранных везикул холестерин участвует

в формировании липидных рафтов [45]. В состав рафтов обнуждены ключевые белки везикул – протонный насос, синтофизин, синтофизины, SV2, а также экзоцитозные белки пресинаптической мембраны – синтаксин, SNAP-25, синтобrevин, Munc18, потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы [50]. Чем выше содержание белков экзоцитоза в рафтах, тем эффективнее протекает экзоцитоз. Разные изоформы синтаксина, холестерина-зависимым образом могут формировать в мембране отдельные скопления. Это предполагает возможность образования синапсов экзоцитоза с различными свойствами [51]. Возможно, экзоцитоз может модулироваться слиянием/разделением отдельных рафтов. Например, с одной стороны, потенциал-управляемые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы и SNARE-белки,

с другой, белок NCS-1 (нейронный сенсор кальция 1), усиливающий активность  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов, локализуется в разрывных микродоменах, слияние которых может облегчить экзоцитоз [52]. Мутации в гене синтаксин-специфичной церамидазы SLAB, приводящие к перераспределению холестерина в пресинаптической мембране, уменьшают на ~70% способность везикул к слиянию. В рафтах могут концентрироваться ионные липиды, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфаты, которые влияют на активность белков экзоцитоза и способность мембраны к деформации [49]. Оксистерол, 5 $\alpha$ -холестерин-3-он, нарушающий стабильность синаптических рафтов, угнетает экзоцитоз и ограничивает популяцию синаптических везикул, вовлекая его в нейропередатчик [53]. В целом, удаление даже небольшой фракции холестерина, ослабление его синтеза приводит к угнетению вызванного освобождения медиатора при низкой и высокочастотной активности [54, 55]. Нарушение метаболизма холестерина может нарушить кластеризацию синаптических везикул и угнетать ионные токи, формирующие потенциал действия [56, 57].

Мембранный холестерин избирательно способствует протеканию вызванного экзоцитоза, в то время как спонтанное освобождение нейромедиатора, наоборот, угнетается холестерином [54, 55, 58]. Возможно, холестерин ограничивает спонтанный экзоцитоз, предотвращая избыточную активацию ряда протеинкиназ (в частности, протеинкиназ A, C, CaMK-II) и сигнального пути NADPH-оксидаз-активные формы кислорода -TRPV1-каналы- $\text{Ca}^{2+}$ -кальцийейрин [58–60]. Поэтому при истощении мембранного холестерина усиливается спонтанный экзоцитоз, в результате может истощаться запас синаптических везикул, происходит десенситизация рецепторов, уменьшается локальный белковый синтез. Кроме того, снижение содержания холестерина усиливает невезикулярное освобождение нейромедиаторов в периферических и центральных синапсах [61, 62].





**Рис. 3.** Синaptic vesicles перед слиянием: липид-белковые взаимодействия. Нейромедиатор освобождается из синaptic vesicles, которые сливаются (экзоцитоз) в специализированном участке пресинаптической мембраны, кативной зоне, в ответ на вход  $Ca^{2+}$  через потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы. Слияние везикул опосредуется белками, формирующими SNARE-комплекс (синaptic везикулин, синaptic тинктин, SNAP-25), и регулируется многими холестеринсвязывающими белками (синaptic тинктин/STG, Munc18, NCS-1) и сигнальными молекулами (протеинкиназа, NADPH-оксиданза/Nox). После слияния белковые и липидные компоненты везикул подвергаются клатрин-опосредованному эндоцитозу. Большая часть синaptic vesicles формирует резервный пул, который освобождает нейромедиатор только в период длительной синaptic активности. Доставка этих везикул с помощью экзоцитоза зависит от катина и синaptic тинктов. В глумтергическом синaptic везикуле освобождается нейромедиатор, изменяя  $Na^{+}/Ca^{2+}$ -проводимость постсинаптической мембраны, активируя AMPA/NMDA-рецепторы. Количество постсинаптических рецепторов зависит от экзо- и эндоцитозного трафика рецепторов, который управляет мультимерными GTP-азами (Rab11) и киназами (Cdc42, GSK3 $\beta$ , фосфоинозитол-3-киназа/ФИ-3-К). Зависимость от рецепторов сигнализация связана со многими белками (Src, ERK, Cav-1). На схеме изображены молекулы холестерина (черные) и их скопления, фосфоинозитол-4,5-бисфосфаты (ФИ-4,5- $\Phi_2$ , красные), и белки, взаимодействующие с холестерином и ФИ-4,5- $\Phi_2$ . Подробные объяснения в тексте

**Эндоцитоз синаптических везикул.** Эндоцитоз синаптических везикул предотвращает истощение их запас при синаптической активности. После эндоцитоза везикулы заполняются нейромедиатором и доставляются в соответствующий пул. Холестерин может требоваться для облегчения инвaginации мембраны при эндоцитозе [37, 49]. Углеводы мембраны, обогащенные холестерином, способны активировать белки, участвующие в эндоцитозе [50]. Не исключено, что рецепторы в мембранах везикул предотвращают смешивание везикулярных белков с пресинаптическими, упрощая их сортировку в ходе эндоцитоза [45]. Фосфоинозитиды рецепторов вовлечены в запуск эндоцитоза и клатринизацию везикулярных белков [49]. Удаление даже небольшого количества холестерина из мембраны везикул ведет к блокированию эндоцитоза и накоплению мембранного материала везикул в плазматической мембране [54, 62].

### Постсинаптические процессы и холестерин

Изменения в количестве/составе постсинаптических рецепторов требуются для феномена синаптической пластичности. Подобные изменения происходят за счет эндо- и экзоцитоза рецепторов, их lateral diffusion между экстра- и синаптическими участками (рис. 3). Транспорт рецепторов контролируется как вазомодействием рецепторов с киназами белками, так и липидным составом мембраны [3]. Активность рецепторов и последующая сигнализация также зависят от содержания мембранного холестерина. Многие из постсинаптических рецепторов локализованы в рецептах [2, 3, 11, 12]. В целом, постсинаптическая плотность – массивный мультибелковый комплекс, включающий молекулы, участвующие в постсинаптической сигнализации и пластичности, физически ассоциированы с рецептами [39, 63]. В предвставленном обзоре мы уделим внимание только глутаматным AMPA- и NMDA-рецепторам.

Быстрое удаление холестерина подвleяет токи через AMPA-рецепторы и их взаимодействие путем экзоцитоза [64]. Удаление холестерина /сфинголипидов в течение длительного времени увеличивает конститутивный эндоцитоз AMPA-рецепторов [63]. В нейронах с уровнем холестерина, сниженным (~ на 25%) в ходе естественного старения, наблюдается накопление AMPA-рецепторов на поверхности клетки вследствие нарушения их эндоцитоза и lateral mobility. Предполагается, что потеря холестерина ведет к отсоединению белков MARCKS от фосфоинозитол-4,5-бисфосфатов мембраны, которые переводятся фосфоинозитол-3-киназой в фосфоинозитол-3,4,5-трифосфаты. Накопление последних стабилизирует F-актин, снижая подвижность постсинаптических AMPA-рецепторов,

и способствует активации киназы Akt, которая ингибирует киназу 3β-гликогенсинтазы (GSK3β), участвующую в эндоцитозе AMPA-рецепторов [12].

Локализация NMDA-рецепторов в рецептах облегчает их олигомеризацию, удаление холестерина угнетает вход  $Ca^{2+}$  через NMDA-рецепторы, способствует их десенситизации и ингибирует долговременную потенциацию в гиппокампе [65]. Наоборот, 24-ГХ, действуя как холестерический модулятор, в субмикромольных концентрациях потенцирует опосредуемый NMDA-рецептором ответ, способствуя индукции долговременной потенциации в срезах гиппокампа. Интересно, что 25-ГХ (в субмикромольной концентрации) препятствует развитию длительного эффекта 24-ГХ [66]. Вход  $Ca^{2+}$  через NMDA-рецепторы может вызывать как феномены синаптической пластичности, так и гибель клетки (эксайтотоксичность), что зависит от величины потока  $Ca^{2+}$  и локализации рецепторов (в рецептах или нет, в синаптическом или внесинаптическом регионе). NMDA-рецепторы рецептов вазомодействуют с веолином-1, что важно для активации сигнального пути Src-киназа /ERK-киназа, способствующего выживанию нейронов. Поэтому локализированные в рецептах рецепторы в меньшей степени опосредуют эксайтотоксичность. При длительном воздействии гонимости и ишемии NMDA-рецепторы перемещаются в жидкую фазу мембраны [67]. Сверхактивная внесинаптическая NMDA-рецепторов преимущественно вовлекается в эксайтотоксичность [12]. В липидных рецептах присутствуют транспортеры возбуждающих аминокислот (EAAT1-4), и удаление холестерина снижает опосредуемый транспортером  $Na^{+}$ -зависимый захват глутамата в глиальные и нейронные клетки [68], способствуя эксайтотоксичности. Интересно, что активация NMDA-рецепторов вызывает быстрое снижение внутриклеточного содержания холестерина (возможно, рециклирующего эндосом), что ведет к активации Cdc42- и Rab11-зависимого перемещения AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану. Это способствует возникновению долговременной синаптической потенциации [69].

### ХОЛЕСТЕРИН И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последнее время увеличилось количество данных, указывающих на связь дефектов в метаболизме холестерина и синаптической передсинаптической нейродегенеративных заболеваний [2, 11, 12]. Незначительность холестерина для мозга указывает на большое число редких наследственных заболеваний с выраженными неврологическими симптомами, вызванных мутациями генов, прямо или косвенно вовлеченных в метаболизм холестерина. Мы проанализировали

данные об изменении обмена холестерина при ряде патологий ЦНС, непосредственно связанных с мутациями в генах, продукты которых вовлечены в биосинтез холестерина (синдром Смит–Лемли–Опиц), его внутриклеточный транспорт (болезнь Нимн–Пиктип С) и регуляцию синтеза (болезнь Гентингтон).

**Синдром Смита–Лемли–Опица**

Причиной некоторых заболеваний, вызывающих нейродегенерацию и пороки развития, являются нарушения путей биосинтеза холестерина. При ланостеролозах обнаруживается дефект в 3β-гидроксистероид-5-дегидрогеназе, при десмостеролозах – в 3β-гидроксистерол-24-редуктазе, при церебротендинальном ксантоматозе – в холестерин-27-гидроксилазе. Синдром Смит–Лемли–Опиц – наиболее распространенное утосомно-рецессивное заболевание этого класса (1/20000 живорожденных), вызывается мутациями в гене *dhcr7*, кодирующем 7-дегидрохолестеролредуктазу [70]. В наиболее тяжелых случаях мутации ведут к гибели плода или младенца. Dhcr7 кодирует последний этап пути Kandutsch–Russell синтеза холестерина. В результате мутаций активность

Dhcr7 снижается, что ведет к увеличению содержания 7-дегидрохолестерина и недостатку холестерина в клетках, плазме и мозге (рис. 4). При синдроме Смит–Лемли–Опиц концентрация 24-ГХ в плазме снижается, 27-ГХ увеличится [71]. При этом заболеваниям сопутствуют множественные нарушения развития мозга и органов, снижение умственных способностей, эмоциональные расстройства и проблемы со сном. У пациентов с сильно выраженными симптомами концентрация холестерина в плазме может составлять 2% от нормальных значений. При умеренных симптомах уровень холестерина в плазме может быть нормальным, однако это не может компенсировать дефицит функций мозга, что указывает на участие холестерина в генезе неврологических симптомов [70]. С другой стороны, эти симптомы могут быть обусловлены накоплением субстрата Dhcr7 – 7,8-дегидродесмостерола и его окисленных метаболитов [72]. Некоторые тератогенные эффекты при синдроме Смит–Лемли–Опиц вызваны, вероятно, дефектом микровисочка SHH-сигнализации, поскольку для активности белка SHH (морфогенный фактор, Sonic Hedgehog) требуется ковалентное присоединение холестерина [70].

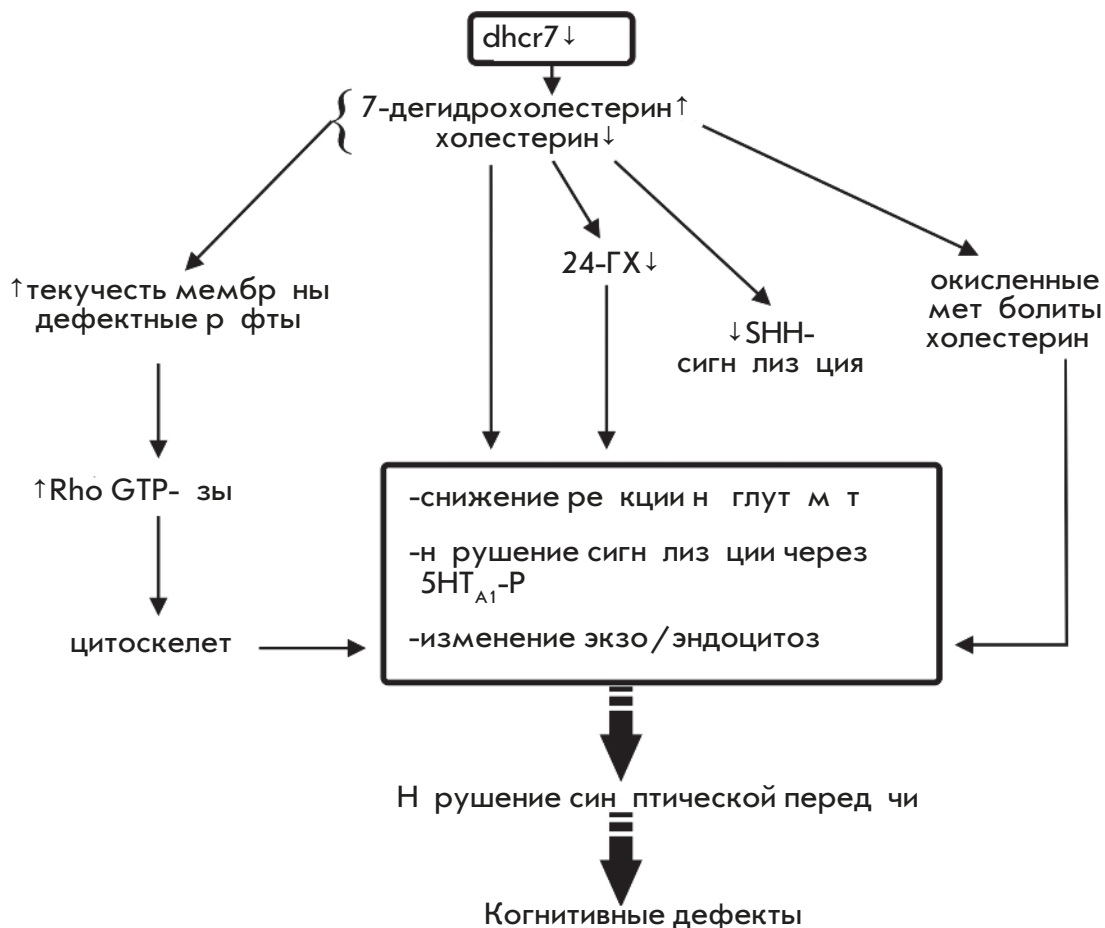


Рис. 4. Нарушение синтеза холестерина при синдроме Смит–Лемли–Опица. Связь с синептической дисфункцией. Подробные объяснения в тексте

При синдроме Смит –Лемли–Опиц холестерин в мембранах замещается 7-дегидрохолестерином, поскольку его свойства сходны со свойствами холестерина, в функционировании мембран наблюдаются тонкие изменения. В частности, уменьшаются жесткость мембраны и способность стабилизовать изгибы, что важно при экзо- и эндоцитозе. Также формируются дефектные поры с нарушенным белковым составом [73]. Снижение уровня холестерина может влиять на сигнализацию, зависящую от многих рецепторов. У мутантных мышей с синдромом Смит –Лемли–Опиц нарушен ответ NMDA-рецепторов на глутамат [74]. 7-Дегидрохолестерин окисляется активными формами кислорода с формированием десятков вариантов окистеролов, некоторые из них проявляют активность в субмикромольных концентрациях [72] и потенциально могут воздействовать на экзо- и эндоцитоз [55]. 7-Дегидрохолестерин может нарушать связывание с лигандом серотониновых рецепторов 1A [75]. При синдроме Смит –Лемли–Опиц в аксонах и дендритах нейронов гипоксип, возможно, в результате изменения состояния липидных портов повышена активность митохондриальных GTP-зависимых семейств Rho [76], вовлеченных в управление динамикой цитоскелета. При синдроме Смит –Лемли–Опиц происходит ги-

перфосфорилирование кофилина-1, который утрачивает способность разрушать актиновые филаменты. Стабилизация цитоскелета может опосредованно воздействовать на процессы экзо- и эндоцитоз, trafficking синептических везикул/рецепторов. Все это может приводить к нарушению высвобождения различных нейромедиаторов (серотонин, дофамин) и развитию неврологических симптомов [77].

**Болезнь Нимана–Пика типа С**

Прямая связь между нарушением метаболизма холестерина в мозге и нейродегенерацией ясно показана при болезни Нимана–Пика типа С, редкой аутосомно-рецессивной патологии (1/150000 новорожденных), при которой наблюдается прогрессирующая гибель нейронов и преждевременная смерть, характерная для гепатоспленомегалии и болезни легких. При болезни Нимана–Пика типа С в головном мозге наблюдается массивная потеря клеток Пуркинье мозжечка, что согласуется с нарушением двигательного контроля [2]. Причиной заболевания являются мутации в генах NPC1 (95% случаев) или NPC2 (5%), которые приводят к дефициту соответствующих белков (рис. 5). При недостатке NPC1 или NPC2 в нейронах и глиии холестерин и в меньшей степени другие липиды (в частности, гликолипи-

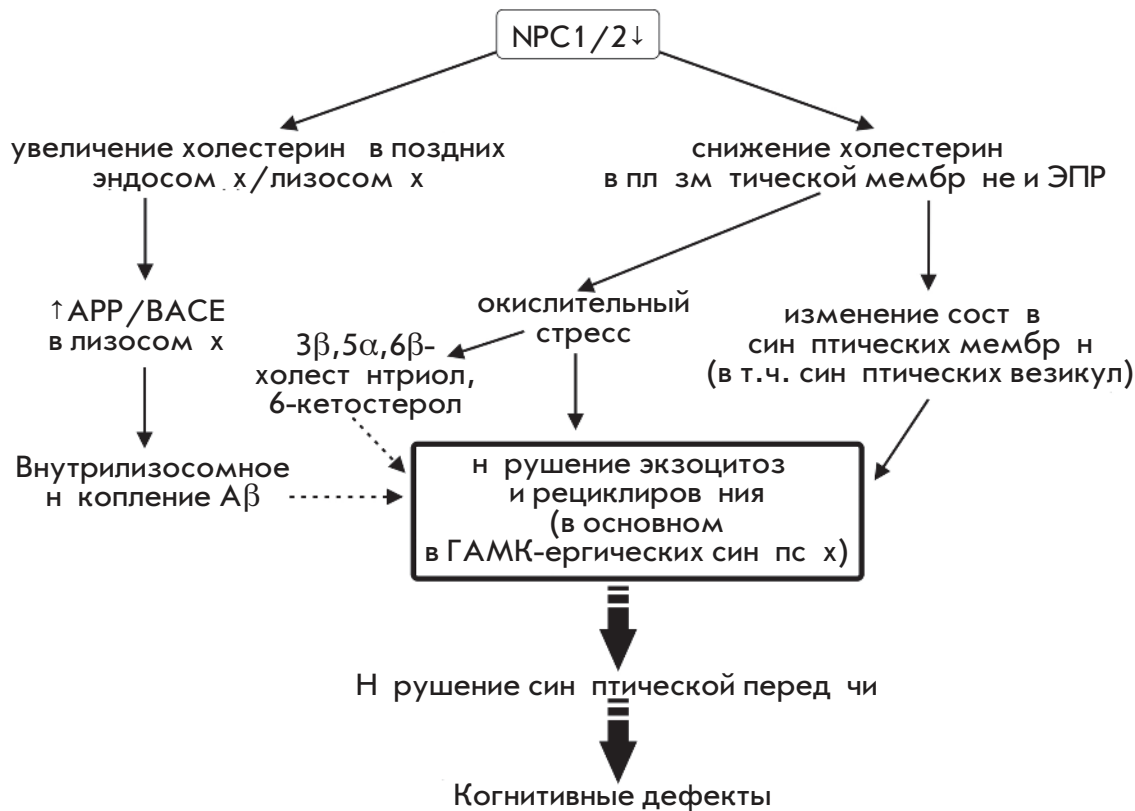


Рис. 5. Изменение обмена холестерина при болезни Нимана–Пика типа С. Влияние на синептическую передачу. Подробные объяснения в тексте

ды) «зпирются» в поздних эндосом х/лизосом х и не поступают в плазматическую мембрану и ЭПР [16]. Интересно, что при дефиците NPC1 содержание холестерина в дистальных частях аксонов резко уменьшается и повышается в телах нейронов. Возможно, неврологические дефекты при болезни Нимн-Пик тип С обусловлены снижением холестерина в аксонах, особенно в нервных окончаниях. Согласуется с этой идеей изменение состава и морфологии синптических везикул, рециклирующих эндосом в нервном окончании при дефиците NPC1 [18]. При болезни Нимн-Пик тип С наблюдается усиленное образование ряда оксистеролов,  $3\beta,5\alpha,6\beta$ -холестеринтриол и 6-кетостерол в мозге, вызванное окислительным стрессом [2].

При болезни Нимн-Пик тип С дегенерация соматических нейронов является конечным звеном патологического каскада. Следовательно, развивается дегенерация пресинаптических нервных терминалей, здесь же в рециклирующих эндосом локализуется поврежденный белок NPC1 [18]. По-видимому, нейродегенерация может начинаться из нервных окончаний. Нервные стволы с болями (до нейродегенерации и исчезновения синпсов) наблюдаются пресинаптические нарушения: угнетаются процессы вызванного экзоцитоза и доставки синптических везикул в синапсы экзоцитоза [78]. Причем нарушения экзоцитоза и замедление кругооборота синптических везикул сильнее выражены в ГАМК-ергических нервных окончаниях, что может привести к дисбалансу возбуждающей/тормозной нейропередачи [79]. Возможно, альтерации синптической передачи являются причиной ряда симптомов болезни Нимн-Пик тип С, таких, как тремор, каталепсия, нарушение рефлексов. Схожие изменения в экзоцитозе синптических везикул наблюдаются при удлинении мембранного холестерина высокими дозами метил- $\beta$ -циклодекстрина (МЦД) [78]. Обнаружение NPC1 в рециклирующих эндосом х в нервных окончаниях указывает на возможность участия NPC1 в медленном пути рециклирования везикул, в конечном для сохранения численности синптических везикул в течение длительной синптической активности [18].

Несегодняшний день не существует эффективных методов лечения болезни Нимн-Пик тип С. Однако последние исследования дали повод надеяться на появление декватной терапии. Однократное подкожное введение холестеринсвязывающего компонента (МЦД) животным с делецией генов NPC1 замедляло развитие нейродегенерации и вдвое увеличивало продолжительность жизни [80]. Хотя МЦД не может эффективно проникать через ГЭБ, малые его количества все же попадают в мозг. Высокие дозы

МЦД (5–10 мМ), обычно используемые для удлинения существенного количества мембранного холестерина, токсичны для нейронов и блокируют синптическую передачу [3]. Низкие же дозы МЦД (например, 0,1 мМ) слабо влияют на мембранный холестерин [62] и могут подвергаться эндоцитозу, попадая в нейроны. Значительные молекулы МЦД, возможно, могут освободить «запертый» в поздних эндосом х/лизосом х холестерин и направлять его в ЭПР и плазматическую мембрану. Инъекции 2-гидроксипролил- $\beta$ -циклодекстрина в спинномозговую жидкость снижают накопление холестерина в эндо/лизосом х и улучшают выживаемость клеток Пуркиньи [16]. Недавно были разработаны соединения (полиротаксы), которые могут связываться в лизосом х с освобождением  $\beta$ -циклодекстринов. Они проявляют высокую эффективность, препятствуя накоплению холестерина в лизосом х при болезни Нимн-Пик тип С [81]. Следует заметить, что те же формы циклодекстринов обладают нейротекторной активностью в клеточных и мышечных моделях болезни Альцгеймера [82].

При болезни Нимн-Пик тип С происходит внутриклеточное накопление милоидного пептида  $\beta$  (в нагруженном холестерином лизосом х) и фибриллярных клубков из гиперфосфорилированного белка tau. В спинномозговой жидкости при болезни Нимн-Пик тип С увеличилось количество милоидных пептидов  $\beta$  из 38, 40 и 42 аминокислотных остатков. Однако милоидные бляшки не образуются, что, вероятно, связано с ранней летальностью при этом заболевании [83]. Диффузные милоидные бляшки могут появиться при болезни Нимн-Пик тип С у носителей аллеля ApoE4, у которых снижен клиренс милоидного пептида  $\beta$ . Носительство аллеля ApoE4 коррелирует с более тяжелым течением и ранним началом неврологических проявлений болезни Нимн-Пик тип С [84].

### Болезнь Гентингтона

Это утосомно-доминантное нейродегенеративное заболевание характеризуется когнитивными и моторными нарушениями. Болезнь Гентингтона возникает в результате увеличения количества остатков глутамина (более 36 копий, полиглутаминов экспансия) в белке гентингтин. Токсичному воздействию данного белка подвержены нейроны стриатума и коры [85]. Биосинтез холестерина снижен в мозге при болезни Гентингтона [10]. Мутантный гентингтин снижает активность фактора транскрипции SREBP, что подвывает экспрессию его генов-мишеней и ведет к уменьшению образования холестерина в нейронах коры и стриатума (рис. 6). Уровень холестерина снижается сначала в си-

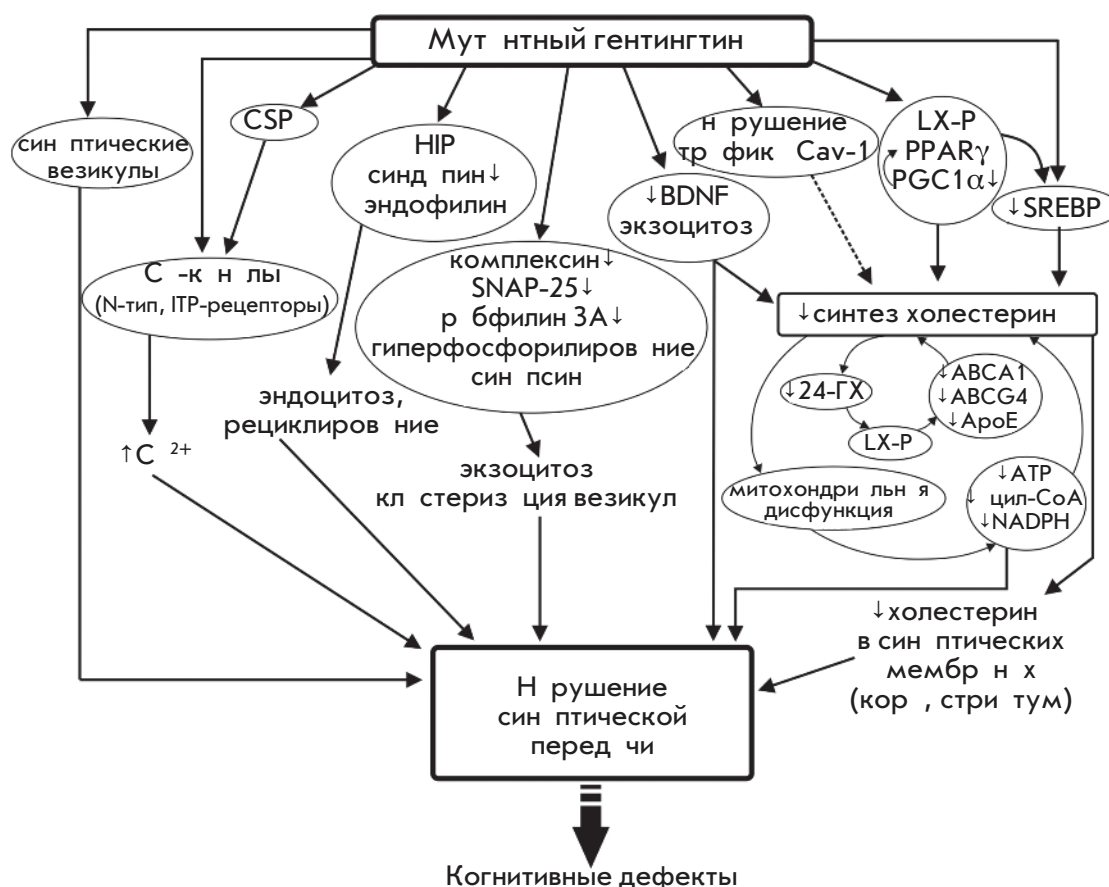


Рис. 6. Влияние мутантного белка гентингина на синapticкую передачу и обмен холестерин. Подробные объяснения в тексте

влияние мутантного белка гентингина на синapticкую передачу и обмен холестерин. Доб влияние экзогенного холестерин (до 15 мкМ) к нейрон м стриатум, экспрессирующим мутантный гентингтин, увеличивет их выживаемость [86]. Чем больше длин полиглутаминового участка гентингтина, тем сильнее подвлияет синтез холестерин и тяжелее протекет заболевание [34]. С возрастом рзличие в содержании холестерин у здоровых животных и животных с болезнью Гентингтон увеличится [86]. При болезни Гентингтон наблюдается уменьшение на 50% синтез холестерин в фибробластах, снижение общего содержания холестерин в плазме. Причем содержание холестерин в плазме значительно уменьшено уже на бессимптомной стадии [87]. Наоборот, концентрация 24-ГХ в начале болезни Гентингтон увеличится, а на более поздних стадиях снижется из-за прогрессирующего снижения метаболизм холестерин при трофии стриатум [10]. Начальный всплеск 24-ГХ может отразить последнюю «попытку» организма компенсировать недостаток обмен холестерин. Дальнейшее снижение 24-ГХ в мозге может способствовать уменьшению синтез холестерин из-за ослабления активности LX-рецепторов и экспрессии

зависимых от LX-рецептор транспортеров (ABCA1, ABCG4, ApoE). В итоге астроциты с мутантным гентингином синтезируют и секретируют меньше ApoE, выделяемые ApoE-частицы меньше по размеру и содержат меньше липидов, поэтому менее эффективно доставляют холестерин от астроцитов к нейронам и менее эффективно удаляют избыток холестерин [86]. Агонисты LX-рецепторов могут частично подвлиять симптомам болезни Гентингтон [10]. В условиях сниженной продукции холестерин в мембранах и лизосомах/эндосомах могут образовываться скопления холестерин и его эфиров из-за снижения интенсивности удаления холестерин в составе ApoE-частиц и 24-ГХ. Появление скоплений холестерин может быть связано с нарушением транспорта Caveolin-1 под влиянием мутантного гентингтина [88]. BDNF, освобождаясь из нервных окончаний кортикальных нейронов в стриатуме, вовлечен не только в синapticкую пластичность и контроль выживаемости, но и стимулирует синтез холестерин в постсинapticких нейронах. Мутантный гентингтин угнетет продукцию холестерин, воздействуя на транспорт и освобождение BDNF [10].

Белок гентингтин дикого типа может связываться с рядом ядерных рецепторов, вовлеченных в липидный метаболитизм, например, LX-рецептор, PPAR $\gamma$  (peroxisome-proliferator-activated receptor gamma), рецептор витамин D [10]. Сверхэкспрессия гентингтина активизирует LX-рецептор, тогда как при его отсутствии наблюдается ингибирующее действие рецепции, опосредуемой LX-рецептором. Возможно, мутантный гентингтин в меньшей степени может стимулировать LX-рецептор и экспрессию его генов-мишеней, в том числе SREBP. В олигодендроглиальных мутантных гентингтин подвлияет эффект коактиватор 1 PPAR $\gamma$  (PGC1 $\alpha$ ) на экспрессию ферментов синтеза и метаболизма холестерина, белков миелина, и нарушает образование миелиновой оболочки [89]. Еще одна бессимптомная стадия при болезни Гентингтона – снижена экспрессия PGC1 $\alpha$  в средних шипиковых нейронах стриатума. Это может быть одной из причин выраженной митохондриальной дисфункции, так как PGC1 $\alpha$  вовлечен в биогенез митохондрий и окислительный метаболитизм, регулирует экспрессию компонентов электронно-транспортной цепи [90]. Нарушение функционирования митохондрий может вести к недостатку АТФ, NADPH и субстратов, необходимых для синтеза холестерина. При болезни Гентингтона значительно возрастает текучесть митохондриальной мембраны, что может быть опосредовано нарушением синтеза холестерина. Холестерин-подобная молекула, олесоксим, способна проникать в клетку и накапливаться в мембране митохондрий, проявляет терапевтическую эффективность при коррекции митохондриальной дисфункции в моделях миотрофического бокового склероза, периферической нейропатии и болезни Гентингтона. В последнем случае олесоксим понижает текучесть

мембран митохондрий, при хроническом применении повышает в них содержание холестерина [91].

Перед клинической манифестацией болезни Гентингтона нарушаются процессы экзо- и эндоцитоза синптических везикул (рис. 6). С мутантным гентингтином концентрируется в пресинапсе и связывается с синптическими везикулами. У мышей с мутантным гентингтином наблюдается нормальное фосфорилирование синпсина I и прогрессирующее снижение концентрации комплексина II, SNAP-25, рбифилина 3A в нервных окончаниях специфических участков коры [92]. В итоге угнетается экзоцитоз и уменьшается размер пула синптических везикул. Уровень цитоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  в терминалях повышается, возможно, в результате ослабления ингибиторного влияния со стороны CSP (cysteine-string protein) или непосредственно гентингтина на кальциевые каналы N-типа или ITP-рецепторы соответственно [93]. Некоторые белки, участвующие в эндоцитозе, специфично связываются с гентингтином, – это HIP1 (huntingtin interacting protein 1), HIP1R, синпсин I, эндофилин. При болезни Гентингтона из пресинаптических регионов пропадет эндоцитозный рецепторный белок – синпсин, HIP1 перестает должным образом функционировать, что приводит к сильному нарушению эндоцитоза. Кроме того, при болезни Гентингтона страдает связь с эндосомом и зависимость от Rab11 рециркуляция синптических везикул, что ведет к появлению нормальных миелиновых синптических везикул и угнетению синптической передачи [94]. ●

*Работа поддержана грантом РФФИ (№ 14-04-00094), а также частично другими грантами РФФИ (№ 16-34-00127) и РНФ (№ 14-15-00847).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dietschy J.M. // Biol. Chem. 2009. V. 390. № 4. P. 287–293.
- Vance J.E. // Disease Models Mechanisms. 2012. V. 5. P. 746–755.
- Петров А.М., Зефирова А.Л. // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 17–38.
- Saeed A.A., Genové G., Li T., Lütjohann D., Olin M., Mast N., Pikuleva I.A., Crick P., Wang Y., Griffiths W. // J. Biol. Chem. 2014. V. 289. № 34. P. 23712–23722.
- Elahy M., Jackaman C., Mamo J.C.L., Lam V., Dhaliwal S.S., Giles C., Nelson D., Takechi R. // Immunity Ageing. 2015. V. 12. A. 2.
- Sagare A.P., Bell R.D., Zhao Z., Ma Q., Winkler E.A., Ramathan A., Zlokovic B.V. // Nat. Commun. 2013. V. 4. A. 2932.
- Russell D.W., Halford R.W., Ramirez D.M., Shah R., Kotti T. // Annu. Rev. Biochem. 2009. V. 78. P. 1017–1040.
- Saher G., Brügger B., Lappe-Siefke C., Möbius W., Tozawa R., Wehr M.C., Wieland F., Ishibashi S., Nave K.A. // Nat. Neurosci. 2005. V. 8. № 4. P. 468–475.
- Numakawa T., Suzuki S., Kumamaru E., Adachi N., Richards M., Kunugi H. // Histochem. J. 2010. V. 42. № 2. P. 237–258.
- Leoni V., Caccia C. // Biochim. Biophys. Acta. 2015. pii: S1388-1981(15)00003-7.
- Anchisi L., Dessì S., Pani A., Mandas A. // Front. Physiol. 2013. V. 3. P. 1–12.
- Martin M.G., Ahmed T., Korovaichuk A., Venero C., Menchón S.A., Salas I., Munck S., Herreras O., Balschun D., Dotti C.G. // EMBO Mol. Med. 2014. V. 6. № 7. P. 902–917.
- Suzuki R., Ferris H.A., Chee M.J., Maratos-Flier E., Kahn C.R. // PLoS Biol. 2013. V. 11. № 4. P. e1001532.
- Camargo N., Brouwers J.F., Loos M., Gutmann D.H., Smit A.B., Verheijen M.H. // FASEB J. 2012. V. 26. № 10. P. 4302–4315.
- Verheijen M.H., Camargo N., Verdier V., Nadra K., de Preux Charles A.S., Médard J.J., Luoma A., Crowther M., Inouye H., Shimano H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 50. P. 21383–21388.

16. Peake K.B., Vance J.E. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 9290–9298.
17. Bryleva E.Y., Rogers M.A., Chang C.C., Buen F., Harris B.T., Rousselet E., Seidah N.G., Oddo S., LaFerla F.M., Spencer T.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107. P. 3081–3086.
18. Karten B., Campenot R.B., Vance D.E., Vance J.E. // *J. Lipid Res.* 2006. V. 47. P. 504–514.
19. Bu G. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 5. P. 333–344.
20. Hayashi H. // *Biol. Pharm. Bull.* 2011. V. 34. № 4. P. 453–461.
21. Lane-Donovan C., Philips G.T., Herz J. // *Neuron.* 2014. V. 83. № 4. P. 771–787.
22. Vaughan A.M., Oram J.F. // *J. Lipid Res.* 2006. V. 47. № 11. P. 2433–2443.
23. Karasinska J.M., de Haan W., Franciosi S., Ruddle P., Fan J., Krut J.K., Stukas S., Lütjohann D., Gutmann D.H., Wellington C.L. // *Neurobiol. Dis.* 2013. V. 54. P. 445–455.
24. Rushworth J.V., Griffiths H.H., Watt N.T., Hooper N.M. // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. № 13. P. 8935–8951.
25. Liu Q., Trotter J., Zhang J., Peters M.M., Cheng H., Bao J., Han X., Weeber E.J., Bu G. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 50. P. 17068–17078.
26. Rensen P.C., Jong M.C., van Vark L.C., van der Boom H., Hendriks W.L., van Berkel T.J., Biessen E.A., Havekes L.M. // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 12. P. 8564–8571.
27. Vance J.E., Karten B. // *J. Lipid Res.* 2014. V. 55. № 8. P. 1609–1621.
28. Ignatius M.J., Gebicke-Härter P.J., Skene J.H., Schilling J.W., Weisgraber K.H., Mahley R.W., Shooter E.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. V. 83. P. 1125–1129.
29. Gosselet F., Saint-Pol J., Fenart L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. V. 446. № 3. P. 687–691.
30. Hudry E., Van Dam D., Kulik W., De Deyn P.P., Stet F.S., Ahouansou O., Benraiss A., Delacourte A., Bougnères P., Aubourg P. // *Mol. Ther.* 2010. V. 18. № 1. P. 44–53.
31. Sodero A.O., Vriens J., Ghosh D., Stegner D., Brachet A., Pallotto M., Sassoè-Pognetto M., Brouwers J.F., Helms J.B., Nieswandt B. // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 7. P. 1764–1773.
32. Sodero A.O., Weissmann C., Ledesma M.D., Dotti C.G. // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. № 6. P. 1043–1053.
33. Marwarha G., Ghribi O. // *Exp. Gerontol.* 2014. pii: S0531-5565(14)00270-8.
34. Brown A.J., Jessup W. // *Mol. Aspects Med.* 2009. V. 30. № 3. P. 111–122.
35. Heverin M., Bogdanovic N., Lütjohann D., Bayer T., Pikuleva I., Bretillon L., Diczfalusy U., Winblad B., Björkhem I. // *J. Lipid Res.* 2004. V. 45. № 1. P. 186–193.
36. Lathe R., Sapronova A., Kotelevtsev Y. // *BMC Geriatrics.* 2014. V. 14. A. 36
37. Zefirov A.L., Petrov A.M. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2012. V. 42. № 2. P. 144–152.
38. Jennemann R., Sandhoff R., Wang S., Kiss E., Gretz N., Zuliani C., Martin-Villalba A., Jäger R., Schorle H., Kenzelmann M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. № 35. P. 12459–12464.
39. Suzuki T., Zhang J., Miyazawa S., Liu Q., Farzan M.R., Yao W.D. // *J. Neurochem.* 2011. V. 119. № 1. P. 64–77.
40. Stary C.M., Tsutsumi Y.M., Patel P.M., Head B.P., Patel H.H., Roth D.M. // *Front. Physiol.* 2012. V. 3. P. 393.
41. Head B.P., Peart J.N., Panneerselvam M., Yokoyama T., Pearn M.L., Niesman I.R., Bonds J.A., Schilling J.M., Miyano-hara A., Headrick J. // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 12. P. e15697.
42. Fantini J., Yahi N. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. V. 991. P. 15–26.
43. Uversky V.N. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 855. P. 33–66.
44. Rushworth J.V., Hooper N.M. // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2011. P. 603052.
45. Petrov A.M., Kudryashova K.E., Odnoshivkina Yu.G., Zefirov A.L. // *Neurochem. J.* 2011. V. 5. № 1. P. 13–19.
46. Matsuzaki K. // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2011. V. 2011. P. 956104.
47. Martins I.C., Kuperstein I., Wilkinson H., Maes E., Vanbrabant M., Jonckheere W., van Gelder P., Hartmann D., D’Hooge R., De Strooper B. // *EMBO J.* 2008. V. 27. № 1. P. 224–233.
48. Tong J., Borbat P.P., Freed J.H., Shin Y.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 13. P. 5141–5146.
49. Rohrbough J., Broadie K. // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. № 2. P. 139–150.
50. Jia J.Y., Lamer S., Schümann M., Schmidt M.R., Krause E., Haucke V. // *Mol. Cell Proteomics.* 2006. V. 5. № 11. P. 2060–2071.
51. Sieber J.J., Willig K.I., Heintzmann R., Hell S.W., Lang T. // *Biophys. J.* 2006. V. 90. № 8. P. 2843–2851.
52. Taverna E., Saba E., Linetti A., Longhi R., Jeromin A., Righi M., Clementi F., Rosa P. // *J. Neurochem.* 2007. V. 100. № 3. P. 664–677.
53. Kasimov M.R., Giniatullin A.R., Zefirov A.L., Petrov A.M. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1851. № 5. P. 674–685.
54. Petrov A.M., Kasimov M.R., Giniatullin A.R., Tarakanova O.I., Zefirov A.L. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. V. 40. № 8. P. 894–901.
55. Petrov A.M., Kasimov M.R., Giniatullin A.R., Zefirov A.L. // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2014. V. 44. № 9. P. 1020–1030.
56. Zamir O., Charlton M.P. // *J. Physiol.* 2006. V. 571. № 1. P. 83–99.
57. Tarakanova O.I., Petrov A.M., Zefirov A.L. // *Doclady Biol. Sci.* 2011. V. 438. P. 138–140.
58. Petrov A.M., Yakovleva A.A., Zefirov A.L. // *J. Physiol.* 2014. V. 592. № 22. P. 4995–5009.
59. Smith A.J., Sugita S., Charlton M.P. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 17. P. 6116–6121.
60. Petrov A.M., Zakyrjanova G.F., Yakovleva A.A., Zefirov A.L. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. V. 456. № 1. P. 145–150.
61. Tarasenko A.S., Sivko R.V., Krisanova N.V., Himmelreich N.H., Borisova T.A. // *J. Mol. Neurosci.* 2010. V. 41. № 3. P. 358–367.
62. Petrov A.M., Naumenko N.V., Uzinskaya K.V., Giniatullin A.R., Urazaev A.K., Zefirov A.L. // *Neuroscience.* 2011. V. 186. P. 1–12.
63. Hering H., Lin C.C., Sheng M. // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 8. P. 3262–3271.
64. Hou Q., Huang Y., Amato S., Snyder S.H., Haganir R.L., Man H.Y. // *Mol. Cell Neurosci.* 2008. V. 38. № 2. P. 213–223.
65. Korinek M., Vyklicky V., Borovska J., Lichnerova K., Kania-kova M., Krausova B., Krusek J., Balik A., Smejkalova T., Horak M. // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 10. P. 2279–2293.
66. Paul S.M., Doherty J.J., Robichaud A.J., Belfort G.M., Chow B.Y., Hammond R.S., Crawford D.C., Linsenbardt A.J., Shu H.J., Izumi Y. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 44. P. 17290–17300.
67. Head B.P., Patel H.H., Tsutsumi Y.M., Hu Y., Mejia T., Mora R.C., Insel P.A., Roth D.M., Drummond J.C., Patel P.M. // *FASEB J.* 2008. V. 22. № 3. P. 828–840.
68. Butchbach M.E., Tian G., Guo H., Lin C.L. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 33. P. 34388–34396.
69. Brachet A., Norwood S., Brouwers J.F., Palomer E., Helms J.B., Dotti C.G., Esteban J.A. // *J. Cell Biol.* 2015. V. 208. № 6. P. 791–806.
70. Nowaczyk M.J., Irons M.B. // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2012. V. 160C. № 4. P. 250–262.
71. Björkhem I., Starck L., Andersson U., Lütjohann D., von Bahr S., Pikuleva I., Babiker A., Diczfalusy U. // *J. Lipid Res.* 2001. V. 42. № 3. P. 366–371.



72. Korade Z., Xu L., Shelton R., Porter N.A. // *J. Lipid Res.* 2010. V. 51. № 11. P. 3259–3269.
73. Staneva G., Chachaty C., Wolf C., Quinn P.J. // *J. Lipid Res.* 2010. V. 51. № 7. P. 1810–1822.
74. Wassif C.A., Zhu P., Kratz L., Krakowiak P.A., Battaile K.P., Weight F.F., Grinberg A., Steiner R.D., Nwokoro N.A., Kelley R.I. // *Hum. Mol. Genet.* 2001. V. 10. № 6. P. 555–564.
75. Singh P., Paila Y.D., Chattopadhyay A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. V. 358. № 2. P. 495–499.
76. Jiang X.S., Wassif C.A., Backlund P.S., Song L., Holtzclaw L.A., Li Z., Yergey A.L., Porter F.D. // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19. № 7. P. 1347–1357.
77. Sparks S.E., Wassif C.A., Goodwin H., Conley S.K., Lanham D.C., Kratz L.E., Hyland K., Gropman A., Tierney E., Porter F.D. // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014. V. 37. № 3. P. 415–420.
78. Hawes C.M., Wiemer H., Krueger S.R., Karten B. // *J. Neurochem.* 2010. V. 114. P. 311–322.
79. Xu S., Zhou S., Xia D., Xia J., Chen G., Duan S., Luo J. // *Neuroscience.* 2010. V. 167. P. 608–620.
80. Liu B., Turley S.D., Burns D.K., Miller A.M., Repa J.J., Dietschy J.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 2377–2382.
81. Tamura A., Yui N. // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 15. P. 9442–9454.
82. Malnar M., Hecimovic S., Mattsson N., Zetterberg H. // *Neurobiol. Dis.* 2014. V. 72 Pt A. P. 37–47.
83. Yamazaki T., Chang T.Y., Haass C., Ihara Y. // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 6. P. 4454–4460.
84. Fu R., Yanjanin N.M., Elrick M.J., Ware C., Lieberman A.P., Porter F.D. // *Am. J. Med. Genet. A.* 2012. V. 158A. № 11. P. 2775–2780.
85. Margulis B.A., Vigont V., Lazarev V.F., Kaznacheyeva E.V., Guzhova I.V. // *FEBS Lett.* 2013. V. 587. № 13. P. 1997–2007.
86. Valenza M., Leoni V., Karasinska J.M., Petricca L., Fan J., Carroll J., Pouladi M.A., Fossale E., Nguyen H.P., Riess O. // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. P. 10844–10850.
87. Wang R., Ross C.A., Cai H., Cong W.N., Daimon C.M., Carlson O.D., Egan J.M., Siddiqui S., Maudsley S., Martin B. // *Front. Physiol.* 2014. V. 5. P. 231.
88. Trushina E., Canaria C.A., Lee D.Y., McMurray C.T. // *Hum. Mol. Genet.* 2014. V. 23. № 1. P. 129–144.
89. Xiang Z., Valenza M., Cui L., Leoni V., Jeong H.K., Brilli E., Zhang J., Peng Q., Duan W., Reeves S.A. // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 26. P. 9544–9553.
90. Tsunemi T., La Spada A.R. // *Prog. Neurobiol.* 2012. V. 97. № 2. P. 142–151.
91. Eckmann J., Clemens L.E., Eckert S.H., Hagl S., Yu-Taeger L., Bordet T., Pruss R.M., Muller W.E., Leuner K., Nguyen H.P. // *Mol. Neurobiol.* 2014. V. 50. № 1. P. 107–118.
92. Smith R., Klein P., Koc-Schmitz Y., Waldvogel H.J., Faull R.L., Brundin P., Plomann M., Li J.Y. // *J. Neurochem.* 2007. V. 103. № 1. P. 115–123.
93. Bezprozvanny I.B. // *Acta Naturae.* 2010. V. 2. № 1(4). P. 72–80.
94. Steinert J.R., Campesan S., Richards P., Kyriacou C.P., Forsythe I.D., Giorgini F. // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. № 13. P. 2912–2922.